

Discussing the model of cerebral watershed infarction and leukoaraiosis based on the perforating artery-neural tissue units

Yong-Peng Yu

Department of Neurology, Wendeng Center Hospital of Weihai, the Teaching Hospital of Medical College, Qingdao University, Shandong Province, P.R.China

Received: Feb 25, 2015

Accepted: Apr 01, 2015

Published: Apr 30, 2015

DOI: 10.14725/gjcccd.v3n1a1072 URL: <http://dx.doi.org/10.14725/gjcccd.v3n1a1072>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

At present, there is still controversy in the etiology and pathogenesis of cerebral watershed infarction (CWI). The classification of watershed infarction is also confusing. Great changes have taken place in the knowledge of CWI with the development of the medical and imaging technology. Based on the concept of the perforating artery-neural tissue units, the innovative speculation on the relation among leukoaraiosis (LA) (belong to white matter lesions), CWI and the mechanism of the perforating artery infarction formation was proposed in this paper. Based on the combination possibility of different perforating artery-neural tissue units, the CWI was classified as lateral watershed infarction (anterior cortical and posterior cortical watershed infarction), internal watershed infarction (anterior and interior type, posterior and interior type and interior type) and deep watershed infarction (deep anterior type, deep posterior type and the various subtypes). This paper suggests that LA might be caused by chronic watershed cerebral ischemia change, and perforating artery infarction and CWI are the same strain. This inference may help us to understand the relation among the mechanisms of the perforating artery infarction, CWI and LA.

Key Words

Cerebral watershed infarction; Perforating artery; White matter lesions; Leukoaraiosis; Neural tissue units

基于穿支动脉-神经组织单元论分水岭脑梗死分型及脑白质疏松*

于永鹏

威海市文登中心医院, 青岛大学, 医学院教学医院, 神经内科, 山东, 中国

*基金项目: 国家自然科学基金项目 (81400957)

通讯作者: 于永鹏, E-mail: yypeng6688@126.com

【摘要】当前, 关于分水岭脑梗死的病因、发病机制等问题仍存在争议, 分水岭脑梗死的分型也比较混乱, 随着医学影像技术不断发展, 对分水岭脑梗死的认识已发生了新的变化。本文基于穿支动脉-神经组织单元的概念, 对脑白质疏松 (Leukoaraiosis, LA) (属于脑白质病变) 与分水岭脑梗死及穿支动脉梗死形成机制之间的联系提出了创新性的推测, 依据不同穿支动脉-神经组织单元组合的可能性, 提出了分水岭脑梗死分型: 外侧分水岭梗死 (前皮质型和后皮质型)、内侧分水岭梗死 (前内侧型、后内侧型、内侧型) 和深侧分水岭梗死 (前深侧型、后深侧型及其各种亚型)。本文认为 LA 属于慢性分水岭脑缺血改变, 穿支动脉梗死与分水岭脑梗死是一脉相承的, 本推断或许有助于深入理解穿支动脉梗死、分水岭脑梗死和 LA 发生机制之间的内在联系。

【关键词】分水岭脑梗死; 穿支动脉; 脑白质病变; 神经组织单元; 脑白质疏松

当前,关于分水岭脑梗死的病因、发病机制及分型等问题一直存在争议。随着医学影像技术的不断发展,对脑梗死的发生机制及分型等问题产生了新的认识。在前期的理论研究文献中指出,根据脑动脉系统的解剖特点,脑动脉系统是由大动脉主干和无数的穿支动脉组成。穿支动脉成为脑动脉系统的基本组成单位,穿支动脉及其供应的脑组织可作为一个大的“血管-神经组织单元”即穿支动脉-神经组织单元^[1],即指终末穿支动脉与其所供给的神经组织的总称。本文拟从脑梗死形成的基本单位:穿支动脉-神经组织单元这一概念入手,探讨分水岭脑梗死的分型问题,并对脑白质疏松 (Leukoaraiosis, LA) 与分水岭脑梗死及穿支动脉梗死形成机制之间的联系提出了创新性的推测,虽然当前 LA 的概念有被脑白质病变替代的趋势,但脑白质病变的病因繁多,故后者的内涵甚为宽泛,为了秉承 LA 概念的经典含义,本文依然引用 LA 的概念。本文的理论推导凸显了不同类型分水岭脑梗死发生机制的统一性,有助于将脑梗死的影像学模式(形态模式和分布模式)、责任血管病变模式与其发生机制作为一个整体进行考察和分析,有利于脑梗死临床处置策略的完善。

1 分水岭脑梗死的经典分型

既往研究根据影像学表现^[2],将分水岭脑梗死分为三型:皮质前型、皮质后型和皮质下型。皮质前型主要累及大脑前与大脑中动脉皮质支供血区之间的边缘地带,病灶呈楔形,尖端向侧脑室,底部向软脑膜面;皮质后型主要累及大脑中与大脑后动脉皮质支供血区之间的边缘地带,病灶在颞顶枕交界区,亦呈楔形,尖端向侧脑室后角或侧脑室体后外方(图1)。皮质下型病变累及大脑中动脉的深穿支和皮质支之间的地带,病灶位于放射冠或半卵圆中心,沿侧脑室或在稍高水平的白质内,可为单个病灶、“串珠状”多个病灶甚至条带状融合的病灶(图2)。

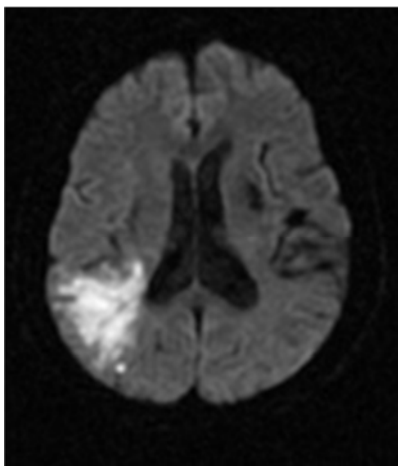


图1 皮质分水岭脑梗死

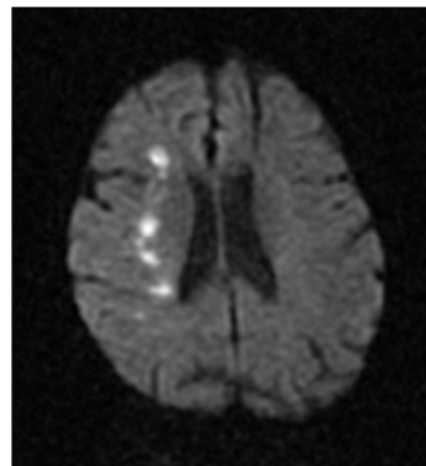


图2 内侧分水岭脑梗死

2 常被忽视的分水岭脑梗死亚型:深穿支(深侧)分水岭脑梗死

在当前的临床实践中,分水岭脑梗死的分型比较混乱。通过对不同分水岭脑梗死类型进行鉴别分析,依据病灶弥散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)影像学模式(分布模式和形态模式)特征,本文提出了深穿支分水岭脑梗死(即深侧分水岭脑梗死,与外侧分水岭脑梗死和内侧分水岭脑梗死相对应)的概念。这一概念的提出将有利于分水岭梗死分型的简化。在经典分水岭脑梗死分型中,分水岭区只涉及到皮质支与深穿支交界区(内侧分水岭区)、皮质支之间交界区(外侧分水岭区),即前分水岭区和后分水岭区,是指大脑前动脉(Anterior cerebral artery, ACA)与大脑中动脉(Middle cerebral artery, MCA),大脑后动脉(Posterior cerebral artery, PCA)与MCA的皮质之交界区,而在脑梗死的临床诊治实践中,深穿支之间的交界区并未得到人们的广泛关注,此区域的梗死属于深穿支分水岭脑梗死,即位于ACA与MC

A, PCA 与 MCA 的深穿支交界区。在临床上, DWI 影像学主要表现为前后脑室侧角处的梗死灶, 前后脑室侧角可同时出现。这种情况与前、后皮质型分水岭脑梗死影像学模式(形态模式和分布模式)特征有明显的不同。接下来分析深穿支分水岭脑梗死存在的理论依据。

3 来自皮质下动脉硬化性脑病影像学改变的启示

皮质下动脉硬化性脑病的影像学改变给我们以启示, 在临床上经常遇到广泛皮质下动脉硬化的情况, 颅脑 MRI T2 像上可见皮质下及侧脑室角附近高信号(图 3), 但是为什么仅在这些区域容易出现如此改变呢? 这是因为在半卵圆中心的区域, 恰好是内侧分水岭梗死分布区, 属于 MCA 皮质支与深穿支交界区。容易受血流动力学因素的影响, 处于血液供应的交界区, 神经组织容易遭受缺血损害而发生脱髓鞘改变。而侧脑室角区域也存在类似于半卵圆中心区域的改变, 因此它应该属于深穿支分水岭分布区。在这个区域与皮层之间的区域属于广义内侧分水岭区域, 分别属于 ANA 和 PCA 各自的皮质支与深穿支交界区。因此目前关于前、后分水岭脑梗死的说法是比较含糊的, 它其实包含了三种情况: 皮质分水岭脑梗死、(前、后)内侧分水岭脑梗死和深穿支分水岭脑梗死(深侧分水岭梗死)。此处的前、后内侧分水岭梗死区与经典的内侧分水岭梗死区相延续。至此, 分水岭脑梗死可分为皮质分水岭梗死(即外侧分水岭梗死)、内侧分水岭梗死和深穿支分水岭梗死。这也正是穿支动脉的皮质支、深穿支通过自身组合和两者组合得出的三种分型(皮质支-皮质支、皮质支-深穿支、深穿支-深穿支), 其中, 皮质分水岭(外侧分水岭)脑梗死分为: 前皮质型和后皮质型; 皮质下分水岭(内侧分水岭)脑梗死分为: 前内侧型(皮质下前)、后内侧型(皮质下后)、内侧型(皮质下上和皮质下外); 深穿支分水岭梗死(深侧分水岭梗死即皮质下下型)可分为: 前深侧型、后深侧型等。

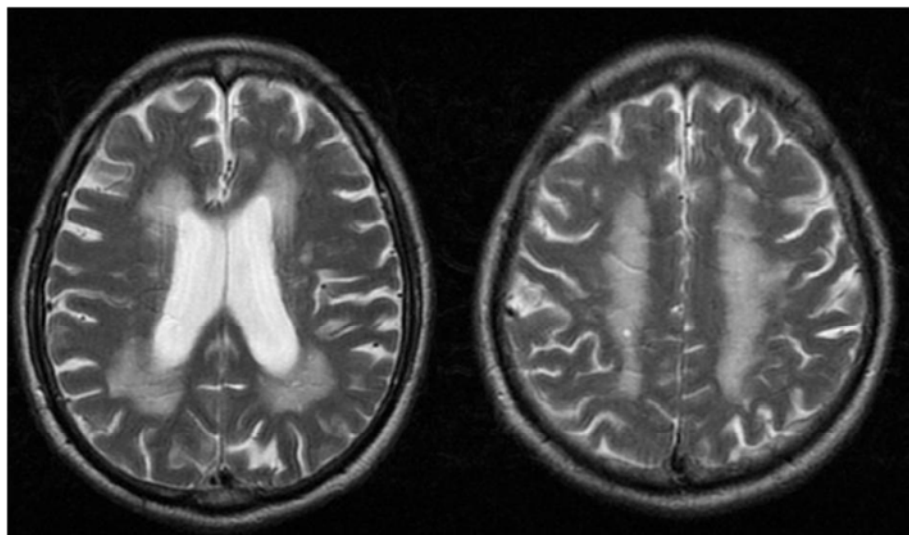


图 3 皮质下动脉硬化性脑病 脑 MRI 示皮质下及侧脑室角附近高信号

4 穿支动脉分水岭脑梗死与部分脑白质病变的联系

4.1 白质疏松的病理及其发病机制 LA 是 1987 年由加拿大神经病学专家 Hachinski 等提出的一个影像学诊断术语, 指脑室周围或皮质下脑白质的斑点状或斑片状改变。近年来, 脑白质疏松的概念有逐渐被脑白质病变取代的趋势, 皮质下动脉硬化性脑病是最常见的脑白质病变类型之一。

Binswanger 病是由德国学者 Binswanger 于 1894 年提出。其主要病理改变是脑白质。从肉眼上观察可见脑室周围的区域白质变薄, 坚硬呈灰黄色橡皮样颗粒状, 脑室扩大、脑萎缩。基底节区、大脑及脑白质部位通常出现腔隙性脑梗死, 动脉硬化也较明显。显微镜下则可见皮质下白质广泛的髓鞘脱失^[3]。原因可能为大脑深部白质区广泛的小动脉硬化造成该区域长期处于低灌注状态, 局部出现缺氧、酸中毒和脑室周围

水肿,引起脑白质弥漫性和局限性脱髓鞘、星形胶质细胞变性、小血管周围间隙扩大,最终导致大脑皮质及皮髓质交界处的弓形神经纤维则相对保留,而脑实质多发的腔隙性脑梗死、囊变及液化。考虑原因可能是大脑深部白质处于皮质支和深穿支等终末动脉供血交界区。侧脑室相邻白质区域的血供源于室管膜下动脉的脉络膜动脉或纹状体动脉的终末分支,源于软脑膜动脉的传入穿支动脉相互间的吻合稀疏或缺如。同时脑室周围白质为动脉边缘区,生理条件下已经处于灌注边缘,这种类型的血管形成导致血管周围的白质区域为动脉交界区域(或分水岭区),特别易受全身性或局灶性脑血流降低的损害。有人提出脑室周围白质区域为“远端供血区”,这种情况因缺乏吻合更易受到中度血流降低的损害。动脉硬化可诱导皮质下白质血管透明样变性、迂曲和延伸,可致脑血流减少,最后发生缺血^[4]。而在皮质和皮质交界区血运极为丰富,大脑皮质下白质即所谓的U纤维的血供多源于脑表面软脑膜动脉的穿支动脉,由长穿支动脉以及跨越白质和相邻皮质的短穿支动脉供血,这种供血方式可使纤维不受损^[5]。因此皮质下白质不属于动脉性分水岭区域,不易发生缺血损害。尸检发现,严重者多伴有多发性小穿支动脉呈异常透明样变性^[6,7]。研究发现无症状LA患者大脑白质和基底节的低灌注可由穿支动脉皮质支和深穿支动脉硬化所致。

4.2脑白质疏松是脑组织对缺血敏感性增加的标志 诸多研究表明,LA与小血管病变有关,而后者与高血压和年龄增长等因素相关。高血压和年龄因素增加了脑组织对缺血的敏感性^[8]。另外常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)和脑淀粉样血管病(Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA)也会导致LA^[9,10]。小血管病变既可以导致LA,也可以导致脑梗死。LA增加脑梗死的易感性,脑梗死会进一步强化LA的表现。因此两者之间的界限变得越来越模糊^[11]。另一种可能的机制,基于慢性缺血的静息性梗死(Silent brain infarctions, SBI)病灶可以经历数天甚至数月逐渐进展为LA^[12]。研究表明,相关动脉粥样硬化是症状性腔隙性脑梗死(Symptomatic lacunar infarctions, SLIs)一个强大的危险因素。穿支动脉及其父动脉的粥样硬化是SLIs的重要原因^[13]。最近的一些影像学检查也验证SLIS与穿支及其父动脉的动脉硬化相关联^[14~16]。临床研究证实,卒中和TIA是LA的高危因素,而与动脉硬化的强度无关^[17]。归根结底,以上LA的所有机制最终都指向慢性缺血损害这一共同途径。

4.3脑白质疏松属于“慢性分水岭脑缺血改变”? 分水岭脑梗死的分型依据是穿支动脉-神经组织单元间的不同组合,穿支动脉的急慢性损伤应该导致两种不同的结局:急性分水岭脑梗死和慢性脑白质疏松改变。通过对急性分水岭脑梗死不同分型的DWI影像学分布特征分析,急性分水岭脑梗死受累区域的范围与脑白质疏松的受累范围有很好的吻合,有一点需要明确,脑白质疏松的受累范围并不是全部的脑白质区,仅是脑白质区的一部分,早期病灶常常限于额叶,侧脑室周围、枕叶并向半卵圆中心发展,严重者两侧侧脑室扩大。皮质下弓状纤维和胼胝体很少受累。白质疏松的病变范围除了在皮质分水岭梗死处不相符之外,其他的病变范围与分水岭梗死的受累范围相似。无独有偶,单纯的皮质分水岭梗死同样也是很少见的,在前期研究中已做详细论述^[18]。白质疏松最易先受累的部位是侧脑室前后角,根据前面的分析,此处应该是深穿支与深穿支的交界区,是血供最薄弱的区域,此处的血液供应远比皮质支-皮质支交界区和皮质支和深穿支交界区薄弱,对缺血改变敏感,所以最易先受累,这可以解释白质疏松为什么总是先从这些区域开始发生脱髓鞘改变,而在这个区域的分水岭脑梗死也常累及此处,多与外侧分水岭脑梗死共存,影像学层面的证据为两者存在内在联系提供佐证(图3)。

穿支动脉-神经组织单元是脑梗死模式形成的基本单位^[1]。对于分水岭脑梗死和LA的发生机制及两者之间内在联系依旧离不开穿支动脉-神经组织单元的概念。分水岭脑梗死的发生是由于穿支间吻合的薄弱区发生缺血损伤,分水岭脑梗死在低灌注或微栓子大量形成造成穿支动脉的急性闭塞而血流中断情况下发生的,而支配这些分水岭区域的穿支动脉发生慢性缺血损伤,则产生脑组织的慢性脱髓鞘损害,表现为脑白质病变。同一部位的同一血管供血区的急慢性损伤造成两种不同的转归和结局。近期的研究发现血管淀粉样负

荷促进了慢性脑缺血的发生，并且与MRI脑白质高信号或LA有关^[9]。因此，可以认为LA属于“慢性分水岭脑缺血改变”。

5 分水岭脑梗死与穿支动脉梗死的统一

通过对脑组织的血供分布及脑梗死的影像学模式特征的分析，提出了穿支动脉供血柱（正常的穿支动脉-神经组织单元）、穿支动脉梗死柱（缺血坏死的穿支动脉-神经组织单元）的概念。穿支动脉近端或穿支动脉口病变所致的梗死，病灶呈近柱形或楔形分布，细锐的一端位于基底节偏外侧，粗钝一端位于放射冠区，每个楔形脑组织区域受一穿支动脉支配，穿支动脉近端位于细锐端，穿支动脉末端位于放射冠区的楔形部分的粗钝端，末端吻合支稀少，相当于穿支吻合交界区，属于深穿支动脉分水岭区，所以一旦发生穿支动脉近端闭塞，受穿支动脉末端支配的放射冠临近脑室旁边界区，梗死范围较大，形成脑梗死柱形病灶的粗钝端，这是穿支动脉梗死的形态模式特点之一（图 4，梗死柱的连续层面图像）。从穿支动脉分布来看，位于脑室旁区临近脑室边界区的梗死亦属于深穿支分水岭梗死的范畴，基于穿支动脉的分布和穿支动脉梗死病灶的形态特征，经典的穿支动脉梗死是广义分水岭梗死中深穿支分水岭梗死（深侧分水岭梗死）的一部分，分水岭梗死也是不同穿支动脉-神经组织单元梗死的不同组合。因此，穿支动脉梗死与分水岭梗死有着千丝万缕的联系。在这个层面上，分水岭脑梗死属于穿支动脉梗死综合征之一，分水岭脑梗死与穿支动脉脑梗死在穿支动脉-神经组织单元层面实现了统一。不同的穿支动脉-神经组织单元病变成就了多样化的脑梗死影像学模式。即不同脑梗死模式分型皆是穿支动脉梗死综合征的不同表现形式。

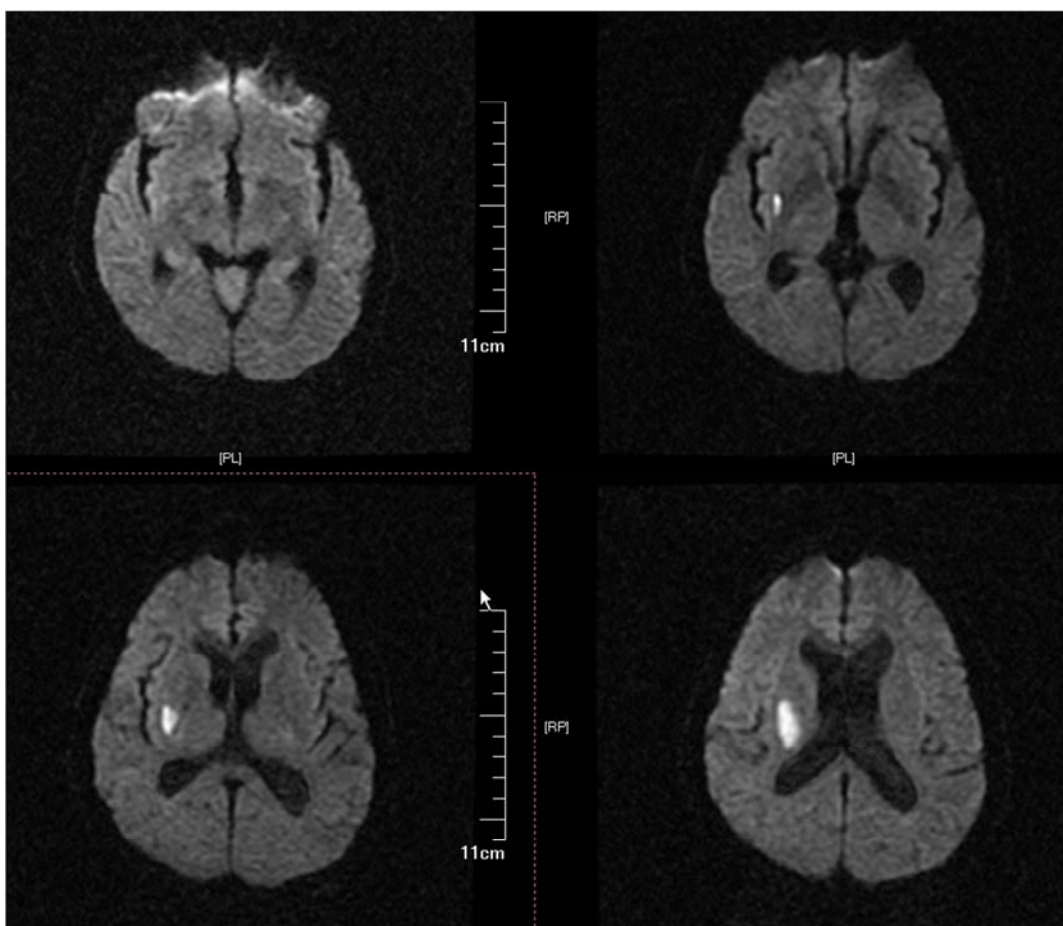


图 4 穿支动脉梗死柱的连续层面图像

6 完善分水岭脑梗死分型及论述其统一性的临床意义

如上所述,穿支动脉梗死与分水岭脑梗死的形成特性具有内在的统一性,这一论断有助于更好的理解2014年在JAMA发表的大型随机临床对照研究的结果^[19]。急性缺血性卒中患者不能从发病后第一个48h内的降压治疗中获益,给予降压治疗的患者并不能减少14天或出院时的死亡或重度残疾。血压管理的最佳策略或许是在卒中发生后12h之内避免使用降血压药物,此时依赖颅内高灌注建立侧枝循环代偿机制仍是影响多数患者预后的核心因素^[20],此时强化降压必然降低早期脑组织灌注,加重脑缺血的状态,这正是分水岭脑梗死的不利因素。分水岭脑梗死分型的完善,有助于将脑梗死的影像学模式(形态模式和分布模式)、责任血管病变模式及其发生机制统一起来,将上述三者作为一个整体进行考察和分析,有助于从脑梗死形成的整体观念出发,理解不同类型的分水岭脑梗死之间的差异性和统一性,从而有利于脑梗死的临床处置策略的完善和更新。

7 小结

本文基于穿支动脉-神经组织单元的概念,分析总结了分水岭脑梗死的分型问题,依据不同穿支动脉-神经组织单元组合的可能性,提出了分水岭脑梗死分型(有外到内分三个层次):皮质分水岭梗死即外侧分水岭梗死(前皮质型和后皮质型)、内侧分水岭梗死(前内侧型、后内侧型、内侧型)和深穿支分水岭梗死即深侧分水岭梗死(前深侧型、后深侧型及其各种亚型)。本文进一步对LA与分水岭脑梗死及穿支动脉梗死形成机制之间的联系提出了创新性的推测,认为LA属于慢性分水岭脑缺血改变,穿支动脉梗死与分水岭脑梗死的形成具有内在统一性,本推断或许有助于深入理解穿支动脉梗死、分水岭脑梗死和LA发生机制之间的内在联系。

致谢:本研究受国家自然科学基金项目资助(81400957)

【参考文献】

- [1] 于永鹏,迟相林.基于穿支动脉-神经组织单元论脑梗死模式分型.国际心脑血管病杂志,2014,2(1):1-6.
<http://dx.doi.org/10.14725/gjccd.v2n1a201>
- [2] Bogousslavsky J, Regli F. Unilateral watershed cerebral infarcts. *Neurology*, 1986, 36(3): 373-737.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.36.3.373>
- [3] Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*, 2008, 7(9):812-826.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70169-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70169-8)
- [4] de Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, et al. Aortic atherosclerosis at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly. *Stroke*, 2000, 31(2):425-429.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.2.425>
- [5] Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke*, 1997, 28(3):652-659.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.3.652>
- [6] Markus HS, Lythgoe DJ, Ostegaard L, et al. Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69(1):48-53.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.69.1.48>
- [7] Kasner SE, Hankins LL, Bratina P, et al. Magnetic resonance angiography demonstrates vascular healing of carotid and vertebral artery dissections. *Stroke*, 1997, 28(10):1993-1997.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.10.1993>
- [8] Schulz UG, Grüter BE, Briley D, et al. Leukoaraiosis and increased cerebral susceptibility to ischemia: lack of confounding by carotid disease. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(4):e000261.
<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000261>

- [9] Gurol ME, Viswanathan A, Gidicsin C, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy Burden Associated with Leukoaraiosis: a PET/MRI Study. *Ann Neurol*, 2013, 73(4): 529-536.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.23830>
- [10] Ayata C. CADASIL: experimental insights from animal models. *Stroke*, 2010, 41 (10suppl):S129-S134.
<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595207>
- [11] Smith EE. Leukoaraiosis and Stroke. *Stroke*, 2010, 41(suppl 1):S139-S143.
<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596056>
- [12] Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13 Suppl 2:7-10.
<http://dx.doi.org/10.1159/000049143>
- [13] Feng C, Bai X, Xu Y, et al. The 'silence' of silent brain infarctions may be related to chronic ischemic preconditioning and nonstrategic locations rather than to a small infarction size. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(3): 365-369.
[http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2013\(03\)OA13](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2013(03)OA13)
- [14] Wen L, Feng J, Zheng D. Heterogeneity of single small subcortical infarction can be reflected in lesion location. *Neurol Sci*, 2013, 34(7):1109-1116.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-012-1187-6>
- [15] Choi HY, Yang JH, Cho HJ, et al. Systemic atherosclerosis in patients with perforating artery territorial infarction. *Eur J Neurol*, 2010, 17(6):788-793.
- [16] Kim JS, Yoon Y. Single subcortical infarction associated with parental arterial disease: important yet neglected sub-type of atherothrombotic stroke. *Int J Stroke*, 2013, 8(3):197-203.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00816.x>
- [17] Schulz UG, Grüter BE, Briley D, et al. Leukoaraiosis and increased cerebral susceptibility to ischemia: lack of confounding by carotid disease. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(4):e000261.
- [18] 于永鹏, 迟相林. 缺血性脑血管病发病机制的再认识. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2013, 3(5): 53-57.
[doi:10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2013.05.014](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2013.05.014)
- [19] He J, Zhang Y, Xu T, et al. CATIS Investigators. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 311(5):479-489.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.282543>
- [20] 于永鹏. 解读症状性动脉粥样硬化颅内动脉狭窄中国专家共识中血压管理与卒中关系问题. *国际心脑血管病杂志*, 2014, 2(2): 15-19.
<http://dx.doi.org/10.14725/gjccd.v2n2a526>